

10/541785

DOCKET NO. M&M-080-USA-PCT

JC20 Rec'd PCT/PTO 11 JUL 2005

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:
Y. Uji, et al.

Serial No.: Corresponding to PCT/JP2004/000480
Filed January 21, 2004

Filed: Concurrently herewith

For: Filter For Removing Fibrinogen, Filter Device For Removing Fibrinogen, And
Method Of Removing Fibrinogen Using The Same

CLAIM FOR PRIORITY

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign application filed in Japan is hereby requested for the above identified application and the priority provided in 35 U.S.C. 365 is hereby claimed:

Japanese patent application No. 2003-013754, filed January 22, 2003; and

Japanese patent application No. 2003-108163, filed April 11, 2003.

In support of this claim, a certified copy of each of said original foreign applications was filed with the International Bureau on June 3, 2004, as evidenced by form PCT/IB/304, which is attached.

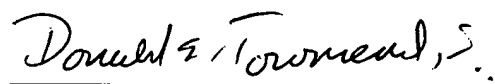
10/541785

JC20 Rec'd PCT/PTO 11 JUL 2005
DOCKET NO. M&M-080-USA-PCT

It is requested that the file of this application be marked to indicate that the requirements of 35 U.S.C. 365 have been fulfilled and that the Patent and Trademark Office kindly acknowledge receipt of this document.

Respectfully submitted,

TOWNSEND & BANTA



Donald E. Townsend, Jr.
Reg. No. 43,198

CUSTOMER NO.: 27955

TOWNSEND & BANTA
Suite 900, South Building
601 Pennsylvania Ave., N.W.
Washington, D.C. 20004
(202) 220-3124

Date: July 11, 2005

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

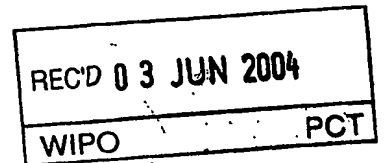
05.4.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 1月22日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-013754
[ST. 10/C]: [JP2003-013754]



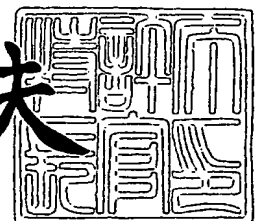
出 願 人
Applicant(s): 積水化学工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 5月21日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 03P00033

【提出日】 平成15年 1月22日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 G01N 33/48

【発明者】

 【住所又は居所】 山口県新南陽市開成町 4 5 6 0 積水化学工業株式会社
 内

 【氏名】 戸川 勝也

【発明者】

 【住所又は居所】 山口県新南陽市開成町 4 5 6 0 積水化学工業株式会社
 内

 【氏名】 五十川 浩信

【特許出願人】

 【識別番号】 000002174

 【氏名又は名称】 積水化学工業株式会社

 【代表者】 大久保 尚武

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 005083

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 フィブリノーゲン除去用フィルタ、フィブリノーゲン除去用フィルタデバイス、及び、それらを用いるフィブリノーゲン除去方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 血漿からフィブリノーゲンを除去するためのフィルタであって、フィブリノーゲン吸着性を有する繊維集合体、微粒子又は多孔性ポリマーからなり、表面積が $0.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上であり、空隙率が 85% 以下であることを特徴とするフィブリノーゲン除去用フィルタ。

【請求項 2】 フィルタ 1 g 当たり 1 mg 以上のフィブリノーゲンを吸着することを特徴とする請求項 1 記載のフィブリノーゲン除去用フィルタ。

【請求項 3】 フィブリノーゲン吸着性を有する繊維集合体、微粒子又は多孔性ポリマーは、ポリエステル系樹脂からなるものであることを特徴とする請求項 1 又 2 記載のフィブリノーゲン除去用フィルタ。

【請求項 4】 請求項 1、2 又は 3 記載のフィブリノーゲン除去用フィルタを用いて、血漿からフィブリノーゲンを除去することを特徴とするフィブリノーゲン除去方法。

【請求項 5】 血漿からフィブリノーゲンを除去するためのフィルタデバイスであって、円筒状の容器にフィブリノーゲン吸着性を有する繊維集合体、微粒子又は多孔性ポリマーが充填されていることを特徴とするフィブリノーゲン除去用フィルタデバイス。

【請求項 6】 請求項 5 記載のフィブリノーゲン除去用フィルタデバイスの容器内に血漿を注入し、血漿注入側から加圧するか又はろ過血漿出口側から吸引することによって、血漿をフィブリノーゲン吸着性を有する繊維集合体、微粒子又は多孔性ポリマーを通過させることを特徴とするフィブリノーゲン除去方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、血清又は血漿に含まれるフィブリノーゲンを除去する方法及びそのための部材に関する。

【0002】

【従来の技術】

臨床検査では病気を診断するために、血液検査が広く用いられている。血液検査の多くは血清検査であり、検査に要する血清は、通常、血液検査容器に採取した血液を、凝固させた後、遠心分離することによって、比重の異なる血餅、即ち、フィブリンと血球成分が混合したゲル様塊状物から分離されたものである。血液検査容器には、血液を凝固させるために凝固促進成分が添加されており、それらは従来吸着性無機物等が用いられていたが、又は、最近ではトロンビン、蛇毒といった酵素が用いられることによって、凝固時間が短縮され、検査結果が得られるまでの時間を短縮することにより、利便性が向上している。

【0003】

一方、年々増加してきている透析患者の血液は、抗凝固剤が投与されているために凝固時間が異常に長くなり、検体が得られるまでに相当な時間が必要であった。このような課題から抗凝固剤であるヘパリンを中和する成分と凝固促進成分を併用した血液凝固促進剤が開発され、凝固時間の短縮に貢献している（特許文献1、特許文献2参照）。

【0004】

しかしながら、これらを用い、血液の流動性がなくなり凝固が完了しているようであっても、遠心分離した後に徐々に血清中にフィブリンが析出してくることがあり、このフィブリンによって、検査装置のノズルがつまったりすることが頻繁に起こっている。

【0005】

そこで、特許文献3に記載されているように、親水化された高分子繊維集合体等を用いて、血漿中に含まれるフィブリノーゲンを除去して血清を得る方法が開発されている。

しかしながら、特許文献3に記載の方法では、血漿中に含まれるアルブミン等の蛋白質も同時に吸着除去してしまうため、この方法により得られた試料は、かかる物質を測定対象とする血液検査に供することができないという問題があった。

【0006】

【特許文献 1】

特開昭 62-240617 号公報

【特許文献 2】

特開昭 63-275953 号公報

【特許文献 3】

特開 2000-309539 号公報

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記現状に鑑み、血液検査の結果に影響を与えることのない血清試料を血漿から迅速に調製できるフィブリノーゲン除去用フィルタ、フィブリノーゲン除去用フィルタデバイス、及び、それらを用いるフィブリノーゲン除去方法を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明 1 は、血漿からフィブリノーゲンを除去するためのフィルタであって、フィブリノーゲン吸着性を有する繊維集合体、微粒子又は多孔性ポリマーからなり、表面積が $0.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上であり、空隙率が 85% 以下であるフィブリノーゲン除去用フィルタである。

本発明 2 は、血漿からフィブリノーゲンを除去するためのフィルタデバイスであって、円筒状の容器にフィブリノーゲン吸着性を有する繊維集合体、微粒子又は多孔性ポリマーが充填されているフィブリノーゲン除去用フィルタデバイスである。

以下に本発明を詳述する。

【0009】

本発明 1 のフィブリノーゲン除去用フィルタは、血漿からフィブリノーゲンを除去するためのものである。

上記血漿は、通常、抗凝固剤を加えた血液を遠心して血球を沈殿させ、透明な淡黄色である上清を回収することにより得られる。

なお、本発明においては、上記血漿にはフィブリノーゲンが混入している血清も

含まれる。

【0010】

本発明1のフィブリノーゲン除去用フィルタは、フィブリノーゲン吸着性を有する繊維集合体、微粒子又は多孔性ポリマーからなるものである。

上記フィブリノーゲン吸着性の繊維集合体、微粒子又は多孔性ポリマーとしては、フィブリノーゲン吸着性があれば特に限定されず、どのような素材からなるものであっても良い。ただし、本発明1のフィブリノーゲン除去用フィルタは、血液検査に用いるものであるので、検査に影響するほどの鉄、亜鉛、マグネシウム、アルミニウム等の金属塩、ナトリウムイオン、カリウムイオン、塩化物イオン等を含有するものであってはならない。また、有機物等にあっても同様である。

【0011】

このようなフィブリノーゲン吸着性を有する繊維集合体、微粒子及び多孔性ポリマーとしては、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート等のポリエステル系樹脂、ナイロン樹脂、ポリウレタン樹脂、ポリスチレン系樹脂、ポリメタクリル酸メチル等のポリ（メタ）アクリル酸エステルの単独又は共重合樹脂、ポリエチレンと酢酸ビニル又は（メタ）アクリル酸（エステル）等の共重合樹脂等からなるものが挙げられる。これらは単独で用いられてもよく、2種以上が併用されてもよい。中でもポリエステル系樹脂からなるものはフィブリノーゲン吸着性能と、処理後試料の検査値に対する影響のバランスの観点から好適に用いられる。

【0012】

フィブリノーゲン吸着性の材料は、一般的に他の疎水性蛋白質も吸着しやすい特徴がある。このため、上記フィブリノーゲン吸着性を有する繊維集合体、微粒子又は多孔性ポリマーは、場合によっては表面特性をコントロールするためにフィルタ表面を親水化処理することが必要となる場合がある。親水化処理剤としては特に限定されず、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等の親水性の合成高分子や天然の水溶性高分子、ポリエーテル変性シリコーン等の高分子界面活性剤等が挙げられる。

【0013】

本発明 1 のフィブリノーゲン除去用フィルタは、表面積が $0.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上であり、空隙率が 85% 以下である。

フィルタの表面積が大きいほどフィブリノーゲンの除去効率は向上し、表面積が $0.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満であると、フィブリノーゲンを除去するためにより多くのフィルタを必要とするため、コストが高くなる。空隙率が 85% を超えると、血漿の回収率が低下する。好ましくは表面積が $0.7 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上であり、空隙率が 80% 以下である。

なお、フィブリノーゲン除去用フィルタの表面積は、平均繊維径、繊維重量、密度から以下の計算式 (1) により求められる。

$$\text{表面積} = (4 \times \text{繊維重量}) / (\text{素材密度} \times \text{平均繊維径}) \cdots (1)$$

空隙率は、フィルタ素材の密度、重量、圧縮後の体積から以下の計算式 (2) により求められる。

$$\text{空隙率} = \{1 - \text{重量} / (\text{素材密度} \times \text{圧縮後体積})\} \times 100 \cdots (2)$$

【0014】

本発明 1 のフィブリノーゲン除去用フィルタは、フィルタ 1 g 当たり 1 mg 以上のフィブリノーゲンを吸着するものであることが好ましい。1 g 当たりのフィブリノーゲン吸着量が 1 mg 未満であると、必要なフィブリノーゲン吸着性能を得るためにより多くのフィルタを必要とし、それによって、血漿の回収量が低下することがある。

【0015】

本発明 1 のフィブリノーゲン除去用フィルタを用いて、血漿からフィブリノーゲンを除去することができる。このような本発明 1 のフィブリノーゲン除去用フィルタを用いるフィブリノーゲン除去方法もまた、本発明の 1 つである。

【0016】

本発明 2 のフィブリノーゲン除去用フィルタデバイスは、血漿からフィブリノーゲンを除去するためのものである。

本発明 2 のフィブリノーゲン除去用フィルタデバイスは、円筒状の容器にフィブリノーゲン吸着性を有する繊維集合体、微粒子又は多孔性ポリマーが充填されている構造を有する。上記円筒状の容器は、上部と下部に開口部があり、その中に

フィブリノーゲン吸着性の繊維集合体、微粒子又は多孔性ポリマーが充填され固定されている。上記フィブリノーゲン吸着性の繊維集合体、微粒子又は多孔性ポリマーを固定するために、容器下部の開口部の孔径は小さく絞られていても良く、容器内に固定用のしきり板や補助材等が挿入されていても良い。

【0017】

上記フィブリノーゲン吸着性を有する繊維集合体、微粒子及び多孔性ポリマーは、本発明1のフィブリノーゲン除去用フィルタに用いられるものと同様のものである。

【0018】

本発明2のフィブリノーゲン除去用フィルタデバイスを用いて血漿からフィブリノーゲンを除去するには、まず、本発明2のフィブリノーゲン除去用フィルタデバイスの容器内に血漿を注入し、次いで、血漿注入側から加圧するか又はろ過血漿出口側から吸引することによって、血漿をフィブリノーゲン吸着性を有する繊維集合体、微粒子又は多孔性ポリマーを通過させることによる。

加圧方法として特に限定されず、例えば、図1に示すようなピストンを用いる方法等が挙げられる。吸引方法としては特に限定されず、例えば、図2に示すような内部が減圧された管にデバイスのろ過血漿出口側を挿入する方法が挙げられる。

このような本発明2のフィブリノーゲン除去用フィルタデバイスを用いて血漿からフィブリノーゲンを除去する方法もまた、本発明の1つである。

【0019】

【実施例】

以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

【0020】

実施例1

平均直径1.8 μm のポリエチレンテレフタレート製不織布（目付40 g/m²）を直径15 mmに打ち抜いたものを複数枚重ね、1.0 g量り取った。これをJMS社製10 mLシリンジに充填し、加圧して4 mLの体積になるように圧縮

した。

【0021】

実施例 2

平均直径 $1.8 \mu\text{m}$ のポリエチレンテレフタレート製不織布（目付 40 g/m^2 ）を直径 15 mm に打ち抜いたものを複数枚重ね、 1.0 g 量り取った。これを JMS 社製 10 mL シリンジに充填し、加圧して 3.2 mL の体積になるように圧縮した。

【0022】

実施例 3

平均直径 $1.8 \mu\text{m}$ のポリエチレンテレフタレート製不織布（目付 40 g/m^2 ）を直径 15 mm に打ち抜いたものを複数枚重ね、 1.0 g 量り取った。これを JMS 社製 10 mL シリンジに充填し、加圧して 2.4 mL の体積になるように圧縮した。

【0023】

実施例 4

平均直径 $3.5 \mu\text{m}$ のポリエチレンテレフタレート製不織布（目付 40 g/m^2 ）を直径 15 mm に打ち抜いたものを複数枚重ね、 1.0 g 量り取った。これを JMS 社製 10 mL シリンジに充填し、加圧して 4 mL の体積になるように圧縮した。

【0024】

実施例 5

平均直径 $3.5 \mu\text{m}$ のアクリル／ポリエステル製不織布（商品名シャレリア C1040（旭化成社製）、 $70\%/30\%$ 、目付 40 g/m^2 ）を直径 15 mm に打ち抜いたものを複数枚重ね、 1.0 g 量り取った。これを JMS 社製 10 mL シリンジに充填し、加圧して 2 mL の体積になるようにした。

【0025】

実施例 6

平均直径 $3.5 \mu\text{m}$ のアクリル／レーヨン製不織布（商品名シャレリア CR040（旭化成社製）、 $65\%/35\%$ 、目付 40 g/m^2 ）を直径 15 mm に打ち

抜いたものを複数枚重ね、1.0 g 量り取った。これを JMS 社製 10 mL シリンジに充填し、加圧して 2 mL の体積になるようにした。

【0026】

比較例 1

平均直径 1.8 μm のポリエチレンテレフタレート製不織布（目付 40 g/m²）を直径 15 mm に打ち抜いたものを複数枚重ね、1.0 g 量り取った。これを JMS 社製 10 mL シリンジに充填し、加圧して 7 mL の体積になるように圧縮した。

【0027】

比較例 2

平均直径 6.5 μm のポリエチレンテレフタレート製不織布（目付 40 g/m²）を直径 15 mm に打ち抜いたものを複数枚重ね、1.0 g 量り取った。これを JMS 社製 10 mL シリンジに充填し、加圧して 4 mL の体積になるように圧縮した。

【0028】

比較例 3

平均直径 3.5 μm のポリプロピレン製不織布（商品名エルタスガード（旭化成社製）、目付 17 g/m²）を直径 15 mm に打ち抜いたものを複数枚重ね、1.0 g 量り取った。これを JMS 社製 10 mL シリンジに充填し、加圧して 2 mL の体積になるようにした。

【0029】

実験例 1

実施例 1～6 及び比較例 1～3 で得られたフィブリノーゲン除去用フィルタデバイスのシリンジ内部の不織布上に、フィブリノーゲン濃度が 100 mg/dL であるヒト血漿を注入し、ピストンで加圧することによってろ過を行った。ろ過後に回収できた血漿の割合及び残存するフィブリノーゲン量をトロンビン時間法に従って求めた。なお、実施例 1～6 及び比較例 1～3 で得られたフィブリノーゲン除去用フィルタデバイスのフィルタの表面積は上記の計算式（1）に従って算出し、空隙率は上記の計算式（2）に従って算出した。結果を表 1 に示した。

【0030】

【表1】

	材質	表面積 (m ² /g)	空隙率(%)	フィブリノーゲン 残存量 (mg/dL)	血漿回収率 (%)
実施例 1	ポリエチレンテレフタレート	1.61	83.9	10 以下	55%
実施例 2	ポリエチレンテレフタレート	1.61	77.4	10 以下	63%
実施例 3	ポリエチレンテレフタレート	1.61	69.8	10 以下	68%
実施例 4	ポリエチレンテレフタレート	0.83	83.9	10 以下	51%
実施例 5	アクリル/ポリエステル	0.83	83.9	10 以下	42%
実施例 6	アクリル/レーヨン	0.83	83.9	10 以下	40%
比較例 1	ポリエチレンテレフタレート	1.61	89.7	10 以下	20%
比較例 2	ポリエチレンテレフタレート	0.45	83.9	83	45%
比較例 3	ポリプロピレン	0.83	83.9	92	67%

【0031】

実験例 2

実施例 1～6 及び比較例 1～3 で用いた不織布をそれぞれ 1.0 g 量り取り、フィブリノーゲン濃度 235 mg/dL のヒト血漿に浸漬した後、不織布のみを除去し、残った血漿中のフィブリノーゲン濃度を実験例 1 と同様の方法にて測定することによってそれぞれ不織布 1 g 当たりの吸着量を求めた。結果を表 2 に示した。

【0032】

【表2】

	フィブリノーゲン 吸着量 (mg/g)
実施例 1	2.70
実施例 2	3.04
実施例 3	3.30
実施例 4	1.90
実施例 5	1.68
実施例 6	1.50
比較例 1	2.40
比較例 2	0.72
比較例 3	0.50

【0033】

実験 1、2 の結果より表面積 $0.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上かつ空隙率 85 % 以下のフィルタを用いた場合、 100 mg/mL の血漿を流通したときにフィブリノーゲンが測定限界以下まで除去されていた。表面積が $0.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満である場合（比較例 2）は、フィブリノーゲンが除去しきれず、また、空隙率 85 % 以上のとき（比較例 1）は血漿の回収率が 20 % と非常に低かった。また材質によっては、フィブリノーゲン吸着量が低く、ポリプロピレンを用いた比較例 3 の場合もフィブリノーゲンを除去しきれなかった。

また、実施例 1、4、5 で得られたフィブリノーゲン除去用フィルタデバイスによるフィブリノーゲンの除去処理の検査値への影響は表 3 に示した通りほとんどなかった。

【0034】

【表 3】

	単位	対照(血漿)	実施例1	実施例4	実施例5
総タンパク(TP)	g/dl	5.5	5.4	5.4	5.4
A/G		1.6	1.7	1.8	1.7
アルブミン	g/dl	3.4	3.4	3.5	3.4
総ビリルビン(T-ビリルビン)	mg/dl	0.1	0.1	0.1	0.1
直接ビリルビン(D-ビリルビン)	mg/dl	0.0	0.0	0.0	0.0
GOT	IU/l	17	18	17	17
GPT	IU/l	7	7	7	7
ALP	IU/l	233	235	231	232
LDH	IU/l	153	148	150	150
コリンエステラーゼ(ChE)	IU/l	4285	4303	4280	4300
γ-GTP	IU/l	48	47	47	46
LAP	IU/l	46	45	46	45
CPK	IU/l	61	64	65	65
アミラーゼ(血)	IU/l	50	49	50	51
総脂質	mg/dl	455	455	440	466
LDL-コレステロール(直接)	mg/dl	117	113	113	114
β-リポタンパク	mg/dl	369	363	368	370
遊離脂肪酸(NEFA)	mEq/l	0.47	0.48	0.47	0.47
リン脂質(PL)	mg/dl	185	177	182	181
尿酸(UA)	mg/dl	5.2	5.2	5.2	5.2
尿素窒素(BUN)	mg/dl	7.2	7.0	7.3	7.3
クレアチニン(CRE)	mg/dl	0.79	0.77	0.77	0.77
Na	mEq/l	171	172	171	171
Cl	mEq/l	88	88	88	88
K	mEq/l	4.1	4.1	4.1	4.1
Ca	mg/dl	7.9	7.8	7.8	7.7
無機リン(IP)	mg/dl	1.5	1.5	1.5	1.5
Mg	mg/dl	1.4	1.4	1.4	1.4
血清鉄(Fe)	mg/dl	54	56	54	56
TIBC	μg/dl	226	226	228	228
UIBC	μg/dl	172	170	174	172

【0035】

【発明の効果】

本発明によれば、血漿中に含まれるフィブリノーゲン以外のタンパク質を吸着除去せずにフィブリノーゲンのみを吸着除去できるので、処理後試料を対象とする検査結果に影響が及ばず、ヘパリン投与患者の血清中からたびたびフィブリンが析出してくるという問題を完全に解決できる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

ピストンを用いてフィブリノーゲン除去用フィルタデバイスを血漿注入側から加圧する方法を示す図である。

【図 2】

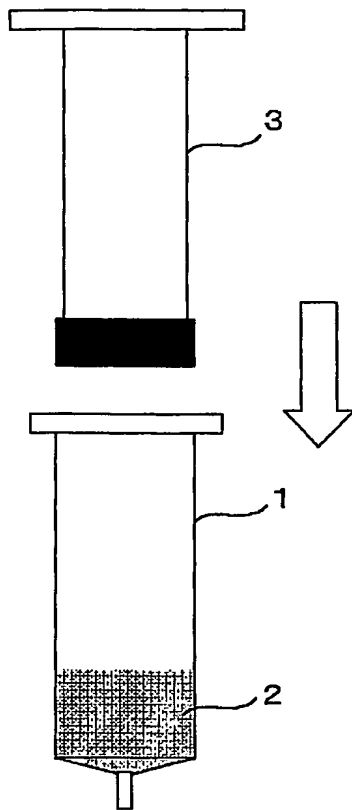
内部が減圧された管を用いてフィブリノーゲン除去用フィルタデバイスをろ過血漿出口側から吸引する方法を示す図である。

【符号の説明】

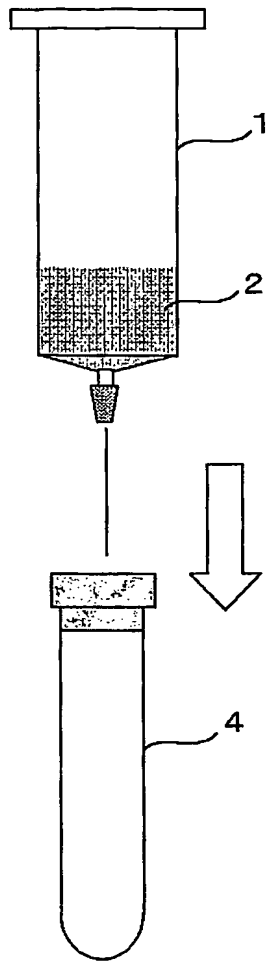
- 1 円筒状の容器
- 2 繊維集合体
- 3 ピストン
- 4 内部が減圧された管

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 血液検査の結果に影響を与えることのない血清試料を血漿から迅速に調製できるフィブリノーゲン除去用フィルタ、フィブリノーゲン除去用フィルタデバイス、及び、それらを用いるフィブリノーゲン除去方法を提供する。

【解決手段】 血漿からフィブリノーゲンを除去するためのフィルタであって、フィブリノーゲン吸着性を有する繊維集合体、微粒子又は多孔性ポリマーからなり、表面積が $0.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上であり、空隙率が 85% 以下であるフィブリノーゲン除去用フィルタ。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 0 1 3 7 5 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 1 7 4]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市北区西天満 2 丁目 4 番 4 号

氏 名

積水化学工業株式会社